

AN - 86-282496 [43]

AP - JP850049660 850313

PR - JP850049660 850313

TI - Cosmetic used e.g. in foundation cream or eye shadow - contains starch fatty acid ester(s) and sucrose derivs.

it - COSMETIC FOUNDATION CREAM EYE SHADOW CONTAIN STARCH FATTY ACID ESTER SUCROSE DERIVATIVE

PA - (SHIS ) SHISEIDO KK

PN - JP61207320 A 860913 DW8643

IC - A61K7/02

AB - J61207320 Pref. (i) the starch fatty acid esters have 12-18C, and the added amt. is 0.1-30 (1-20) wt.%. The sucrose derivs. can be obtd. by esterification of hydroxyl gps. of sucrose with 2-6C acids and include sucrose-octa-isobutylate, sucrose-octapropylate, sucrose-diacetate-hexaisobutylate, sucrose-triacetate-pentaisobutylate, and sucrosedipropylate hexaisobutylate, and the added amt. is 0.1-30 wt.% (1-20) Wt.%. The cosmetics also include oils (e.g. liq. paraffin, squalane, vaseline, polyisobutylene, microcrystalline wax, caunauba wax, beeswax, silicone oil, olive oil, castor oil, cethanol, oleic acid, etc.); and powders (e.g. mica, talc, kaoline, TiO<sub>2</sub>, ZnO, MgCO<sub>3</sub>, nylon powder, polyethylene powder, etc.).

- USE - Used in cosmetics such as solid makeup base, oily foundation, eyeshadow pencils, etc. (4pp Dwg.No.0/0)

C) PAJ / JPO

PN - JP62019511 - 870128

PA - KANEBO LTD

I - A61K7/00

TI - COSMETIC FOR PREVENTING AGING OF SKIN

AB - PURPOSE: To obtain a skin cosmetic having excellent effect to prevent the aging of the skin, by compounding epithelium growth factor together with a compound selected from gamma-aminobutyric acid, vitamin E orotinic acid ester and diisopropylamine dichloroacetate to a base.

- CONSTITUTION: The titled cosmetic contains (A) 0.0001-0.1wt% epithelium growth factor (EGF) and (B) 0.01-1wt% compound selected from gamma-aminobutyric acid, vitamin E orotinic acid ester and diisopropylamine dichloroacetate. The cosmetic has excellent effect to prevent the aging of the skin, e.g. the effect to improve chapped skin, the effect to improve keratinized skin, the skin- beautifying effect, the effect to accelerate the turn-over speed, etc. The cosmetic exhibits the effect within an extremely short time, i.e. within 1-2 months after starting the application, and keeps the effect for a long period. EGF is a compound existing in various organs and body fluids (submandibular gland, urine, etc.) of human, mouse, horse, etc.

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-19511

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)1月28日

A 61 K 7/00

7306-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑬ 発明の名称 皮膚老化防止化粧料

⑯ 特 願 昭60-160456

⑰ 出 願 昭60(1985)7月19日

⑱ 発 明 者 小 川 忠 丈 小田原市達正寺470番地の208

⑲ 発 明 者 安 部 隆 小田原市鴨宮294番地の3

⑳ 出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社 東京都墨田区墨田5丁目17番4号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

皮膚老化防止化粧料

## 2. 特許請求の範囲

上皮成長因子と、 $\alpha$ -アミノ酸、ビタミンE、オロチン酸エステル、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートより選択された少なくとも1つの化合物とを皮膚化粧料基剤に配合してなる皮膚老化防止化粧料。

## 3. 発明の詳細な説明

(発明の分野)

本発明は皮膚老化防止化粧料(皮膚の老化防止に用いる皮膚化粧料)に関する。

更に詳しくは、皮膚老化防止効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果、ターンオーバー速度を早くする効果、美肌効果等)の優れた皮膚化粧料に関する。

(従来技術)

老化皮膚とは、乾燥して滑らかさのない荒れ肌で、角質細胞剝離現象が認められる皮膚である。

そして老化皮膚は、ターンオーバー速度が遅く、また皮膚に老化防止効果が付与発現するとターンオーバー速度が早くなると言われている。

本出願人は、先に、ビタミンEオロチン酸エステル、並びに $\alpha$ -アミノ酸系化合物は、皮膚の末梢血管拡張作用により皮膚機能を亢進し、老化防止効果を有することを見出し、提案した(特公開52-2979号および特公開58-26726号公報)。

また、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートは、皮膚組織風湿作用により皮膚機能を亢進し、同様に皮膚老化防止効果を有することを見出し、提出した。(特開昭53-1365<sup>2</sup>8号公報)。

しかしながら、それらの効果はいずれも遅効性で、クリームの場合では6ヶ月後に、ローションの場合は3ヶ月後に効果が現われるというように、充分満足し得るものではなく、改良の余地を残していた。

(発明の開示)

本発明者等は、この懸念を改良せんとして鋭意

研究した結果、皮膚化粧品基剤の中に、後記の上皮成長因子(Epidermal Growth Factor、以下EGFと略記する)と、 $\gamma$ -アミノ酪酸、ビタミンEオロチン酸エステル、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートの中から選ばれた少なくとも1つの化合物とを配合する場合は、両者による相乗効果によって、優れた皮膚老化防止効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果に優れ、ターンオーバー速度を早くする効果)が、使用開始後1~2ヶ月目という遙く短時間に発現し、かつ持続する遠効性の皮膚老化防止化粧品が得られることを見出し、本発明を完成した。

#### (発明の目的)

即ち、本発明は、優れた皮膚老化防止効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果に優れ、ターンオーバー速度を早くする効果、美肌効果等)を有する皮膚老化防止化粧品を提供するにある。

#### (発明の構成)

本発明は、EGFと、 $\gamma$ -アミノ酪酸、ビタミンEオロチン酸エステル、ジイソプロピルアミン

ジクロロアセテートより選択された少なくとも1つの化合物とを皮膚化粧品基剤に配合してなる皮膚老化防止化粧品である。

#### (構成の具体的な説明)

本発明に係るEGFは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、クマ、ウシ、ヒツジ等の哺乳動物の顎下腺、甲状腺、脾、腎、血漿、唾液、尿等広範な組織或いは体液に存在するが、特にマウスの顎下腺(0.3~1 $\mu$ g/ $\mu$ l)、ヒトの尿(25~250 ng/ $\mu$ l)に高濃度に存在するペプチドホルモンの一種である。(「細胞の成長因子」第20~30頁、朝倉書店出版、1984年参照)

EGFは上記のマウス顎下腺またはヒトの尿から抽出精製して得られるが、近年では微生物(大腸菌等)による菌体生産物より抽出することも可能である。例えば、マウスの顎下腺からEGFを抽出精製して得る方法は下記の実験例に示すごとくである。(ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー、第237巻、第1552~1562頁(J. Biol. Chem. Vol 237: 1555~

1562)参照)

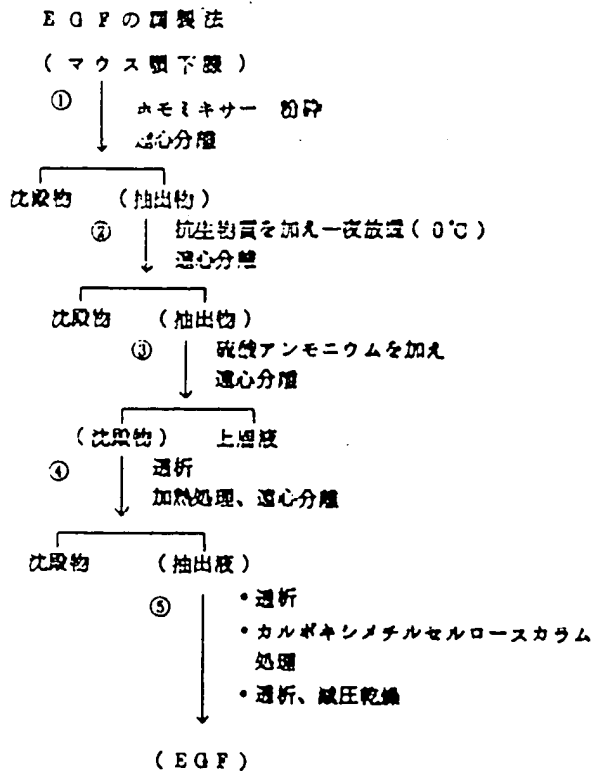
#### (実験例-1)

- ① オス成熟マウス(体重25g以上)150匹より採取した顎下腺22gに蒸留水200 $\mu$ lを加えてホモミキサーで粉砕処理した後、0~3℃の温度で10分間遠心分離して抽出液を得る。
- ② この抽出液に抗生物質であるストレプトマイシンを加し、pH値を6.8~7.1に調整した後、0℃の温度で一晩放置し、次いで、5分間遠心分離して抽出液を得る。
- ③ この抽出液に100gの固体硫酸アンモニウムを加え、0℃の温度で30分間静置した後、遠心分離して沈殿物を得る。
- ④ この沈殿物を15 $\mu$ lの蒸留水に懸濁させた溶液を蒸留水中で透析(24時間で2 $\mu$ lの蒸留水を5回交換)した後、沸騰水浴中に5分間静置し、次いで冷却して10分間遠心分離処理して抽出液を得る。
- ⑤ この抽出液を上記④項と同様に24時間透析した後、カルボキシメチルセルロースカラムを

用い、pH値4.2の0.01モル濃度の酢酸ナトリウム緩衝液を流出液として、280nmにおける吸光度が高い分画を集める。次いで上記④項と同様に24時間透析した後、減圧乾燥して目的とするマウスのEGF 6.5 $\mu$ gを得た。

(以下余白)

## 第 1 表



上記(実験例-1)で得られたマウスEGFは下式に示すごとく、両末端がアスパラギンとアルギニンである53個のアミノ酸からなるペプチドであり、分子量は6,045、等電点(PI)は4.6、吸光係数(ε)は30.9であった。また、分子内に3ヶ所のS-S結合が存在することが確認された。

(マウスEGFアミノ酸一次構造)

Asn-Ser-Tyr-Pro-Gly-Cys-Pro-Ser-Ser-Tyr-Asp-Gly-Tyr-Cys-Leu-Asn-Gly-Gly-Val-Cys-Met-His-Ile-Glu-Ser-Leu-Asp-Ser-Tyr-Thr-Cys-Asn-Cys-Val-Ile-Gly-Tyr-Ser-Gly-Asp-Arg-Cys-Gln-Thr-Arg-Asp-Leu-Arg-Trp-Trp-Glu-Leu-Arg

尚、式中の3文字は第2表に示す通りアミノ酸の略号である。

(以下余白)

## 第 2 表

略 号	アミノ酸	略 号	アミノ酸
Asn	アスパラギン	Met	メチオニン
Ser	セリン	His	ヒスチジン
Tyr	チロシン	Ile	イソロイシン
Pro	プロリン	Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン	Thr	スレオニン
Cys	システイン	Arg	アルギニン
Asp	アスパラギン酸	Gln	グルタミン
Leu	ロイシン	Trp	トリプトファン
Val	バリン		

## (実験例-2)

ヒトの尿100mlを濃縮したものより、通常の方法でアセトン溶液として抽出して尿蛋白100gを得た。

この尿蛋白100gを蒸留水400ml中に懸濁させた懸濁液を得て、この懸濁液を(実験例-1)の①項で得た抽出液に替える他は(実験例-1)

の②～④項の工程と同様にして、ヒトEGF 5.5gを得た。

上記(実験例-2)で得られたヒトEGFは下式に示すごとく、マウスEGFと同様に、両末端がアスパラギンとアルギニンである53個のアミノ酸からなるペプチドであり、分子量は、6,201、等電点(PI)は4.5、また、分子内に3ヶ所のS-S結合が存在することも確認された。

(ヒトEGFアミノ酸一次構造)

Asn-Ser-Asp-Ser-Glu-Cys-Pro-Leu-Ser-His-Asp-Gly-Tyr-Cys-Leu-His-Asp-Gly-Val-Cys-Met-Tyr-Ile-Glu-Ala-Leu-Asp-Lys-Tyr-Ala-Cys-Asn-Cys-Val-Val-Gly-Tyr-Ile-Gly-Glu-Arg-Cys-Gln-Tyr-Arg-Asp-Leu-Lys-Trp-Trp-Glu-Leu-Arg

尚、式中の3文字に関しては、第2表に示す他に、Lysはリジン、Alaはアラニンである。

本発明者等は、EGFは、組織培養を用いた実験によって1ng程度のごく微量でも多彩な細胞

に対して増殖と分化を促進することが知られている(前記「細胞の成長因子」参照)ことに注目し、マウス及びヒトEGFの1 $\mu$ g/ml水溶液の各々を荒肌を訴える女性30名の上腕部に朝夕2回連続3ヶ月間塗布した結果、改善効果が認められた。

本発明に係る皮膚賦活成分であるアミノ酸、ビタミンEオロチート及びジイソプロピルアミンジクロロアセテートに公知の化合物であって、各々に関しては前記公報に詳細に記載されている。

本発明の化粧料は、前記EGFとアミノ酸、ビタミンEオロチン酸エステル、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートの少なくとも1つをクリーム、乳液、ローション等の基剤に直接添加するか、またはそれらの化合物を油相成分、水相成分、アルコール等の溶剤等に溶解して配合し、乳化、混合、分散、溶解、可溶化などの処理を行なうことによって調製される。化粧料中に配合された前記のアミノ酸、ビタミンEオロチン酸エステル、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートは、安定で皮膚に吸収されて末梢血管拡張

作用により皮膚細胞を充進し、肌の酸を防止し、肌理(きめ)とまかなかつしっとりとした皮膚にすると共に、衰れた皮膚老化防止効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果)に優れ、ターンオーバー速度を早める効果)をEGFと相乗的にかつ短時間に発現し、持続する等、顕著な効果を奏し得る。

EGFの配合量は、本発明の化粧料の総量を基準として0.0001~0.1重量%以下wt%と略記する)、アミノ酸の配合量は同様に0.01~1wt%、ビタミンEオロチートの配合量は0.01~1wt%、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートの配合量は0.01~1.0wt%であればよい。これらの各々の配合量の上限を超えても、その超えた配合量に見合った効果は期待出来ず、また、下限未満の配合量では本発明の目的を達成することができない。

尚、本発明の皮膚化粧料には上記の他に色素、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料、抗酸化剤等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

以下、実施例について説明する。

尚、実施例に記載の角質層のターンオーバー速度測定方法、荒れ肌改善効果の測定試験法、角質改善効果の測定試験法、官能テストは下記の通りである。

#### (1) 角質層のターンオーバー速度測定方法

螢光色素のダンシルクロライドを白色ワセリン中に5wt%配合した軟膏を作り、被験者の前腕部の皮膚に24時間閉塞貼布し、角質層にダンシルクロライドを浸透結合させる。その後同じ部位に1日2回(朝、夕)被験試料を塗布し、毎日ダンシルクロライドの螢光をしらべ、その螢光が消滅するまでの日数を皮膚角質層のターンオーバー速度とした。たゞ、通常の皮膚角質層のターンオーバー速度は、14~16日であるが、老化した皮膚においては18日前後にのびる。それに対して老化防止効果が現れると12日前後にまで短縮される。

#### (2) 荒れ肌改善効果の測定試験法

下腕に荒れ肌を有する中高年被験者20名を対

象として4週間連続塗布効果を調べた。被験者の左側下腕試験部位に1日2回約1gのクリームを塗布し、試験開始前および終了後の皮膚の状態を第3表の基準により判定した。右側下腕は試料を塗布せず対照とした。

#### 第3表 皮膚乾燥度の判定基準

-	: 正常
±	: 軽微乾燥、落屑なし
+	: 乾燥、落屑軽度
++	: 乾燥、落屑中等度
+++	: 乾燥、落屑顕著

試験前後の試験部位と対照部位の判定結果を比較し、皮膚乾燥度が2段階以上改善された場合(例えば+-、++-±)を「有効」、1段階改善された場合を「やや有効」、変化がなかった場合を「無効」とした。判定結果は「有効」、「やや有効」となった被験者の人数で示した。

#### (3) 角質改善(角質細胞の抗剥離性増大)効果の測定試験法

前述の荒れ肌改善測定試験開始前および終了後

の試験部位にスコッチテープ（ニチバンメンディングテープ）を接着し、これを剝離した時テープに付着した角質細胞の状態を走査型電子顕微鏡によって詳細に調べ、第4表の基準によって皮膚角質細胞抗剝離性を分離し、角質改善効果を求めた。

第4表 角質改善効果（角質細胞抗剝離性増大）の判定基準

評価点1：スケールを認めず

＊ 2：小スケール点在

＊ 3：小～中スケール顕著

＊ 4：大スケール顕著

第2表は4週間連続塗布後の試験部位の評価点と対照部位のそれとの差が2点以上の場合を「有効」、1点の場合を「やや有効」、0点の場合を「無効」とした。判定結果は「有効」、「やや有効」となった被験者の人数で示した。

#### (4) 官能テスト（美肌効果試験）

荒れ肌、小じわ、乾燥肌等を訴える女子被験者（35～55才）20人に試料を1日2回（朝

夕）連続3ヶ月間塗布して、1、2、3ヶ月後の効果を評価した。評価結果は、皮膚の潤滑性、平滑性、弾力性の各項目に対して、「皮膚に潤いが生じた」、「皮膚が滑らかになった」、「皮膚に張りが生じた」と回答した人数で示した。

実施例1～6，比較例1～5

（スキนครリーム）

前記実施例－1，－2で得たマウス及びヒトEGFと、皮膚賦活成分であるγ-アミノ酪酸、ビタミンEオロチート、ジイソプロピルアミンジクロロアセテートを第5表に記載の通りに配合して各々のスキนครリームを調製し、前記の諸試験を実施した。

尚、γ-アミノ酪酸はGABA，ビタミンEオロチートはVEOT，ジイソプロピルアミンジクロロアセテートはDADAと略記する。

（以下、略）

#### (1) 組成

原料成分		配合量 wt%
(A)	・ 蜜 ロウ	2.0
	・ ステアリン酸	5.0
	・ ステアリルアルコール	5.0
	・ 還元ラノリン	2.0
	・ スクアラン	20.0
	・ ソルビタンモノステアレート	8.0
	・ ポリオキシエチレン	
	ソルビタンモノステアレート	8.0
(B)	・ EGF	第5表に記載
	・ プロピレングリコール	5.0
	・ メチルパラベン	0.2
	・ 精製水	総量を100とする総量
(C)	・ 皮膚賦活成分	第5表に記載

#### (2) 調製法

(A)成分及び(B)成分を各々80℃に加熱溶解した後混合して、攪拌しつつ30℃迄冷却して各スキ

นครリームを調製した。尚、(C)成分のγ-アミノ酪酸及びジイソプロピルアミンジクロロアセテートは(B)成分中に溶解し、ビタミンEオロチートは(A)成分中に溶解した。

#### (3) 特性

各スキนครリームの諸試験を実施した結果を第5表に記載した。

第5表に示すごとく、比較例1～5のEGF或いは皮膚賦活成分のみを配合したスキนครリームは諸特性に於いて充分なる効果は得られず、本発明の実施例1～6のEGFとGABA，VEOT，DADAの少くとも1つを配合したスキนครリームは諸特性に於いて顕著な効果が見られ、官能テストでは試料塗布後1～2ヶ月で優れた美肌効果を示した。

実施例7～10，比較例6

（スキンローション）

実施例1と同様に、下記の原料成分を用いて各々のスキンローションを調製し諸特性の結果を第6表に記載した。

原料成分である、エタノール10wt%、グリセリン5wt%、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(可溶化剤)0.2wt%、防腐剤0.01wt%、香料0.01wt%および色剤適量に精製水を残量として加えて總量を100wt%とし、常法に従ってスキンローションとした(比較例6)。次に、この比較例2のスキンローションと同一の原料成分に第6表の通りの原料成分を添加し、精製水を残量として加えて總量を100wt%に調整し、同じく常法に従ってスキンローションを調製した(実施例7~10)。

(以下余白)

第 5 表

	EGF (配合量wt%)	皮膚賦活成分 (配合量wt%)	ターンオーバー 速度(日)	荒れ肌 改善効果 (人)	角質改善 効果 (人)	宮 館 テ ス ト		
						保湿性(人)	平滑性(人)	弾力性(人)
比較例1	—	—	16.0±0.8	3	2	3(3ヶ月)	1(3ヶ月)	2(3ヶ月)
" 2	マウスEGF (0.001)	—	15.6±1.0	4	4	3(3ヶ月)	4(3ヶ月)	3(3ヶ月)
" 3	—	GABA(0.2)	16.1±1.1	5	6	5(3ヶ月)	6(3ヶ月)	7(3ヶ月)
" 4	—	VEOT(0.2)	14.8±0.8	6	5	6(3ヶ月)	5(3ヶ月)	6(3ヶ月)
" 5	—	DADA(0.2)	14.0±0.8	8	9	7(3ヶ月)	8(3ヶ月)	7(3ヶ月)
実施例1	マウスEGF (0.001)	GABA(0.2)	18.0±1.2	14	16	13(2ヶ月)	14(2ヶ月)	13(2ヶ月)
" 2	"	DADA(0.2)	12.8±1.0	16	17	16(2ヶ月)	15(2ヶ月)	17(2ヶ月)
" 3	ヒトEGF (0.001)	VEOT(0.2)	18.2±0.8	14	13	14(2ヶ月)	13(2ヶ月)	15(2ヶ月)
" 4	"	DADA(0.2)	18.0±1.1	16	17	16(2ヶ月)	16(2ヶ月)	15(2ヶ月)
" 5	ヒトEGF (0.01)	GABA(0.2) DADA(0.2)	12.7±0.9	18	18	17(1ヶ月)	18(1ヶ月)	17(1ヶ月)
" 6	マウスEGF (0.01)	GABA(0.4)	12.8±0.6	17	17	16(1ヶ月)	17(1ヶ月)	16(1ヶ月)

## 第 6 表

	EGF (配合量wt%)	皮膚賦活成分 (配合量wt%)	ターンオーバー 速度(日)	荒れ肌 改善効果 (人)	角質改善 効果 (人)	官 能 テ ス ト		
						潤滑性(人)	平滑性(人)	弾力性(人)
比較例6	——	——	17.8±1.0	1	2	3(3ヶ月)	1(3ヶ月)	1(3ヶ月)
実施例7	ヒトEGF (0.0001)	GABA(0.2)	18.6±0.8	12	14	12(3ヶ月)	13(3ヶ月)	12(3ヶ月)
" 8	" (0.01)	"	18.0±1.0	14	16	13(2ヶ月)	14(2ヶ月)	13(2ヶ月)
" 9	" (0.1)	"	12.8±1.1	15	17	15(2ヶ月)	16	15(2ヶ月)
" 10	マウスEGF (0.001)	DADA(0.2)	14.0±0.8	13	12	12(2ヶ月)	13(2ヶ月)	11(2ヶ月)

第6表に示すごとく本発明の実施例7～10のスキンローションは諸特性に於いて優れた効果を示し、EGFの配合量は0.0001～0.1wt%の範囲で本発明の目的を達成し得る。

## (発明の効果)

以上記載のごとく、本発明は、荒れ肌改善効果、角質改善効果、ターンオーバー速度を早くする効果に優れると共に、顕著な美肌効果を有する皮膚老化防止化粧料を提供することは明らかである。

特許出願人 鯉 訪 株 式 会 社